UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1914 N°

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

Travail du Service du Professeur ROGER, à l'Hôtel-Dieu de Paris

LE GRAND SYNDROME HÉMOLYTIQUE

DANS LES CIRRHOSES DU FOIE

PAR

JULIA TOURKINE

Née à Orekhovoia (Russie), le 10 Juin 1889

Président : M. ROGER, *Professeur.*

PARIS
IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE
OLLIER-HENRY
26, rue Monsieur-le-Prince, 26
1914

A MON CHER ONCLE NICOLAS

A LA MÉMOIRE DE MON CHER PÈRE

A MA MÈRE

A mon Maître et Président de thèse,

Le Docteur H. ROGER,

Professeur de pathologie expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Paris,

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Membre de l'Académie de Médecine.

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE PARIS :

Monsieur le Professeur Quénu.

Monsieur le Professeur Roger.

Monsieur le Professeur Landouzy.

Monsieur le Professeur Pinard.

Monsieur le Professeur agrégé Ed. Schwartz.

Monsieur le Professeur agrégé Méry.

Monsieur le Docteur Bazy, chirurgien de l'Hôpital Beaujon.

Monsieur le Docteur Georges Labey.

A Monsieur le Docteur PAUL CHEVALLIER

Ancien Interne Lauréat des Hôpitaux de Paris

Qui a bien voulu me guider
dans mes études.

Travail du Service du Professeur ROGER
à l'Hôtel-Dieu de Paris.

Le Grand Syndrome Hémolytique dans les cirrhoses du foie

INTRODUCTION

En 1898 Hayem décrivit sous le nom de « Ictère infectieux chronique splénomégalique », une affection généralement familiale caractérisée essentiellement par la splénomégalie, un ictère avec urobilinurie, de durée indéfinie, et une anémie plus ou moins prononcée. Minkowski en 1900, puis Bettmann, insistent sur l'anémie, la surcharge ferrugineuse des organes et tendent à attribuer l'ictère à une exagération de la destruction sanguine. Peu après, Chauffard recherche, dans une série de cas du même type, comment les globules rouges résistent à l'action des-

tructive d'une solution hypotonique de chlorure de sodium : il découvre une grande fragilité globulaire, il crée le nom d'*ictère hémolytique*.

Ces recherches eurent un grand retentissement, elles ressuscitaient sur des bases nouvelles l'ictère sanguin de Breschet, l'ictère hémaphéique de Gubler.

De tous côtés on vérifia les travaux de Chauffard et l'on s'aperçut bientôt que les ictères avec fragilité globulaire sont fréquents. A côté du premier type décrit, de la maladie de Hayem ou « ictère hémolytique congénital, type Minkowski-Chauffard », affection bien spéciale, furent découverts des « ictères hémolytiques acquis » (Widal) : ils apparaissent dans les circonstances les plus variées ; la fragilité globulaire est moins accusée et n'est souvent mise en évidence que si l'on « déplasmatise » les globules.

Au premier abord on eut tendance à considérer les ictères hémolytiques comme des syndromes spéciaux, dans lesquels la destruction globulaire, attestée par la fragilité, était la cause nécessaire et suffisante de l'ictère. Mais les recherches entreprises ne se sont pas montrées favorables à cette hypothèse : certains syndrômes hémolytiques ne s'accompagnent pas d'ictère, et dans quelques ictères relevant avant tout, semble-t-il, d'une lésion sanguine, on ne trouve pas de fragilité globulaire.

Ce travail est consacré à la variété d'ictère hémolytique acquis qui survient au cours des cirrhoses du foie.

Nous étudierons les types qu'il revêt, les conditions de son apparition et les différents éléments qui le constituent. Nous montrerons que le syndrôme hémolytique n'est pas une condition nécessaire et suffisante de l'ictère.

Avant d'entrer plus avant dans notre sujet, il convient de préciser les termes que nous employons. La proposition précédente deviendrait fausse si l'on ne donnait pas au mot hémolytique le sens restreint qu'il a dans ictère hémolytique. Depuis les travaux de M. Chauffard, en effet, on réserve généralement l'épithète *hémolytique* aux syndromes s'accompagnant de fragilité globulaire et on emploie celui d'*hémolysinique* quand il existe des autolysines. Nous nous conformons à l'usage en prenant le mot hémolyse comme synonyme de fragilité globulaire aux solutions hypotoniques.

En réalité puisque hémolyse veut dire destruction globulaire, on devrait, à l'exemple de Banti quand il décrit certaines splénomégalies hémolysantes, appeler syndrome hémolytique toutes les anémies par destructions globulaires.

Il existe donc deux sens de syndrome hémolytique :

Le premier, sens étymologique, correct, s'entend de toutes les destructions globulaires.

Le deuxième, restreint, désigne une variété d'altération sanguine.

On pourrait distinguer 3 types : 1° un syndrome hémolytique *quantitatif* : anémie sans lésions appréciables du plasma et des globules ; 2° un syndrome hémolytique surtout *qualitatif* : altération sanguine globulaire ou sérique ; 3° enfin un syndrome, à la fois quantitatif et qualitatif

Ils peuvent exister tous trois au cours des cirrhoses du foie. Le premier est connu depuis longtemps. Les deux autres présentent un intérêt particulier, car ils sont rares et leur raison d'apparition est encore mystérieuse.

Nous diviserons notre travail en trois parties.

Dans la première nous relatons l'histoire d'un grand syndrôme hémolytique observé dans le service de notre maître le professeur Roger ; nous rappelons ensuite les faits de syndrome hémolytique dont nous avons connaissance ; dans la deuxième nous mentionnons la fréquence et les circonstances qui déterminent l'apparition du syndrome hémolytique.

Enfin la dernière partie est consacrée à l'étude critique des éléments du syndrome.

CHAPITRE I

Documents

I. — Observation personnelle

Gal... Guillaume, 56 ans, marchand de légumes, est hospitalisé pour ascite dans le service du professeur Roger, salle St-Denis à l'Hôtel-Dieu.

Antécédents héréditaires : Sa mère est morte à 67 ans de cirrhose du foie.

Antécédents personnels : Le malade, élevé en France, part à l'âge de vingt ans aux Antilles, puis dans l'Amérique du Sud, et habite trois ans Buenos-Ayres. A aucun moment pendant cette période, il n'est malade; bien souvent, raconte-t-il, il fut en contact avec des individus atteints de fièvre jaune, mais il ne ressentit jamais le moindre malaise.

A vingt-huit ans il revient à Paris et s'installe débitant de boissons; il fait alors quelques excès : sa ration journalière est environ trois litres de vin; mais il

continue à se bien porter, à peine ressent-il quelques crampes de temps en temps.

A quarante-quatre ans, il reçoit un coup de fleuret malpropre dans le flanc gauche : il est opéré d'urgence à l'Hôpital Cochin par le docteur Schwartz. L'état général reste grave; la fièvre est élevée, et huit jours après l'intervention, l'ictère apparaît. Il est généralisé; surtout intense à la face; les matières sont décolorées. A plusieurs reprises s'installent des crises passagères de rétention d'urine.

L'ictère n'a aucune tendance à la guérison mais il ne semble pas que les matières soient restées décolorées jusqu'à la fin.

Environ cinq semaines après l'opération, l'abdomen commence à augmenter de volume, bientôt il devient énorme et, quinze jours après le début évident de l'ascite, une ponction est jugée nécessaire : elle retire douze litres de liquide. Peu de temps après, le liquide se reforme et doit être de nouveau évacué.

Des troubles digestifs apparaissent : vomissements bilieux, alternatives de diarrhée et de constipation, gaz intestinaux. Suivant les dires du malade, on aurait à ce moment constaté un gros foie et une petite rate.

Huit mois plus tard environ, l'ictère disparaît; cependant les conjonctives restent jaunâtres, les matières sont peu colorées, nous dit le malade.

Dès qu'il se fatigue un peu, les membres inférieurs s'œdématient, la marche est difficile ; des varices volumineuses se développent. Le malade s'essouffle facilement; il crache et souvent remarque du sang noirâtre dans ses crachats.

Il n'est plus capable d'aucun travail régulier; il fait dans les hôpitaux des séjours prolongés, au cours desquels l'ascite est ponctionnée trente-sept fois ; l'aspect du liquide fut variable suivant les périodes.

Nous examinons Gir... pour la première fois le 9 *Octobre* 1912. Sa faiblesse est extrême, ses traits sont amaigris, le visage est pâle, taché cependant de varicosités sur les pommettes; les conjonctives sont ictériques.

L'amaigrissement du thorax fait ressortir la distension, pourtant modérée, de l'abdomen. Le ventre est aplati et élargi transversalement, la paroi est souple; dans le flanc gauche on voit la cicatrice de la laparotomie faite il y a douze ans.

Toute la partie inférieure de l'abdomen est mate; cette matité ne remonte pas tout à fait jusqu'à l'ombilic mais elle s'étale largement dans les flancs; elle se déplace avec la position du malade. La sensation de flot est nettement perçue.

Le foie n'a pas augmenté de volume. Sa limite supérieure se trouve dans le cinquième espace; son bord inférieur ne dépasse pas les fausses côtes sur la ligne mamelonnaire; plus en dedans, on le sent très dur et sa palpation est douloureuse.

La rate est très grosse. La matité occupe en largeur plus d'un travers de main; son pôle inférieur est nettement perçu sous la paroi abdominale; il s'avance à quatre travers de doigts du rebord costal gauche; sa consistance est ferme.

Au-dessous de la rate, on sent, faisant corps avec la paroi abdominale, une masse dure, assez profonde, légèrement douloureuse.

Le cœur est augmenté de volume et le malade étant couché, sa pointe bat dans le cinquième espace; le bord droit ne dépasse pas le rebord du sternum : les bruits sont un peu assourdis ; il existe un souffle systolique aortique et un très léger souffle diastolique. Le pouls bat régulièrement à 78 par minute. Pression maxima (au Pachon) 20; pression diastolique 6.

Aux deux bases pulmonaires on entend quelques râles sous-crépitants fins.

L'appétit est faible; le malade se plaint d'un peu de diarrhée.

Urines : deux litres; un peu d'albumine; urobiline; température 36,9 à 37,3.

Aucun stigmate de syphilis ; pas de leucoplasie ; réflexes oculaires et tendineux normaux.

Le genou droit est gros, douloureux et on obtient un choc rotulien empâté. Cette arthrite remonte à quelques mois et est survenue progressivement.

Le malade est mis au repos et au régime lacto-végétarien. Mais bientôt apparaissent de nouveaux troubles : l'affaiblissement devient très grand; le pouls est faible; les râles augmentent aux deux bases; le teint est subictérique, les conjonctives franchement jaunes ; le malade se plaint de céphalée et de crampes. La température vespérale monte à 37,9 ou 38. Les urines diminuent et deviennent foncées, uratiques, légèrement albumineuses.

Le traitement de l'asystolie cardio-rénale est institué. Après purgatif drastique et saignée, la digitaline fait remonter la quantité des urines à quatre litres et améliore l'état général.

Cependant, le malade reste faible, sujet à de nombreux malaises.

A ce moment nous pratiquons un premier examen de sang. Le nombre des Globules rouges est de 3.800.000, l'hémoglobine 60. La résistance globulaire est normale: Hémolyse initiale 46; Hémolyse intense 38; Hémolyse totale 28.

Il n'existe ni auto, ni isolysines.

La réaction de Wassermann est négative. (M. Demanche)

Le malade quitte l'hôpital malgré son état précaire.

Il rentre le 5 novembre 1913, un an après.

Son état général est alors franchement mauvais. Mais c'est sur son membre inférieur droit que le malade attire d'abord l'attention. Il ressent dans le mollet et la cheville des douleurs continuelles qu'exagère la marche. La tuméfaction du genou a augmenté; cependant l'articulation reste peu douloureuse; au contraire la palpation réveille une très vive sensibilité sur tout le trajet de la saphène externe qui semble légèrement empâtée.

Le malade nous raconte qu'il y a huit jours, le matin à jeun, après avoir éprouvé des vertiges et des bourdonnements d'oreilles, il a vomi une grande quantité de sang noir; dans la journée on a constaté du melæna.

Examen le 6 novembre. L'amaigrissement est prononcé et contraste avec le développement du ventre flasque et étalé; le teint est terreux; les conjonctives subictériques.

L'abdomen contient une quantité modérée de liquide. Le foie est dur, un peu sensible et mesure 14 cm de hauteur sur la ligne mamelonnaire.

La rate est énorme. Sous la paroi flasque de l'abdomen on la voit se dessiner nettement pendant l'inspiration forcée. Elle mesure 26 cm/18 et descend obliquement de huit travers de doigts au-dessous du rebord costal. On retrouve, près de la cicatrice opératoire, la masse pariétale signalée l'année précédente.

Le pouls bat à 78; il est régulier, bien frappé; la tension élevée ; les artères sont dures: on voit battre les sous-clavières. L'aorte n'est pas dilatée: double souffle aortique. Congestion des bases pulmonaires.

Les réflexes tendineux sont forts ; on constate le signe de Babinski du côté gauche. La pupille gauche est un peu plus grande que la droite; le champ visuel et les réflexes oculaires sont normaux. La sensibilité est intacte.

Malgré un traitement approprié, l'état s'aggrave de semaine en semaine. La cachexie s'installe.

L'ictère fonce progressivement; les conjonctives sont jaune foncé; la peau est d'un jaune plus ou moins accentué suivant les points. Cependant, les matières restent colorées. Les urines contiennes des pigments biliaires et de l'urobiline; elles sont de plus légèrement albumineuses.

En même temps des phénomènes nerveux se montrent : subdélire, insomnie, torpeur intellectuelle.

C'est alors que le sang est examiné pour la seconde fois (6 janvier 1914).

Sang très pâle.

Globules rouges 1.800.000.

Hémoglobine moins de 20 (Appareil de Sahli).

Disparition presque complète des hématoblastes.

Hématies granuleuses 7 %.

Résistance globulaire.

Hémolyse initiale 6,4 Na Cl pour 1000.

Hémolyse intense 4,8 pour 1000.

Hémolyse totale moins de 2,6 pour 1000.

Présence d'autolysines très actives dans le sérum frais sans addition de complément.

Propriétés isolysiniques légères.

Temps de saignement, 3 minutes.

Sédimentation très rapide « en pluie » (1). Coagulation plasmatique. Rétraction normale.

Sérum franchement jaune, donnant la réaction de Gmelin.

Numération des leucocytes (May-Grünwald-Griemsa). Polynucléaires neutrophiles, 6; éosinophiles,

(1) On sait que M. P. E. WEIL a distingué la coagulation plasmatique par sédimentation en pluie, le temps de coagulation restant normal, de la coagulation plasmatique par retard de la coagulation.

0; grands mononucléaires, 30; moyens mononucléaires, 8; lymphocytes, 0; myélocytes granuleux, 1.

L'état général s'aggrave de plus en plus. Le malade tombe dans un demi-coma; la température s'élève; les urines deviennent très rares. C'est au milieu de ce syndrome d'ictère grave sans hémorrhagie apparente que le malade meurt le 11 janvier 1914.

AUTOPSIE

Le 13 janvier (trente-six heures après la mort).

Conjonctives jaunes : Teinte jaune de la peau et des conjonctives.

Ouverture de l'abdomen: Il s'écoule un demi-litre environ de liquide clair jaunâtre.

La rate est énorme; elle pèse 950 grammes; elle est violacée ; molle, diffluente; la capsule est couverte de larges plaques de périsplénite blanc nacré épaisses de plus d'un millimètre, les vaisseaux spléniques sont normaux.

Le foie n'apparaît pas très gros; il pèse cependant 1500 grammes. Le lobe gauche est complètement atrophié. Le droit forme une masse extrêmement dure dont la surface, mamelonnée et chagrinée, est semée de larges plaques nacrées de périhépatite épaisses de deux et même trois millimètres. La tranche de section est parsemée de taches rousses sur un fond jaune.

La vésicule est remplie d'un liquide de couleur rouille.

Dès l'ouverture du ventre on est frappé par l'existence d'une péritonite adhésive. Les anses intestinales sont partiellement agglutinées par des adhérences. Ces

adhérences se localisent en deux régions : dans le flanc gauche, l'intestin adhère à la paroi à l'endroit de la cicatrice, mais il est facile à libérer. On trouve en ce point sous le péritoine pariétal un amas caséeux gros comme une noix, entouré de tissu scléreux.

Dans la partie droite de l'abdomen, les anses sont reliées les unes aux autres par du tissu fibreux; il faut les sculpter pour les détacher.

Il existe aussi quelques adhérences, faciles à détruire, à la rate et au foie, mais le pédicule hépatique n'est pas engaîné par du tissu néoformé.

L'intestin, détaché de ses mésos, fut ouvert; dans l'intestin grêle se trouvaient de gros *caillots de sang* qui auraient rempli deux verres environ.

Le cœur est gros; il existe une hypertrophie du myocarde gauche. Les quatre cavités, droites et gauches, sont dilatées. L'endocarde est sain, sauf au niveau des valvules aortiques. Sur les deux valves postérieure et antéro-latérale droite, on remarque de grosses végétations crétacées, et une touffe de végétations existe aussi sur la paroi de l'aorte dans le nid valvulaire, au-dessus de la valve postérieure intercoronarienne.

L'aorte elle-même est indemne; de même que ses branches. Mais, exactement à l'orifice de l'artère mésentérique supérieure se dresse de la partie inférieure de l'anneau une végétation crétacée qui n'obstrue d'ailleurs qu'une minime partie de l'orifice.

Les *poumons* ne présentent pas trace de tuberculose. Congestion des deux bases, plus marquée à gauche.

Les *reins* sont petits et scléreux; ils se décortiquent difficilement; leur surface est granuleuse. Après section, l'atrophie de la couche corticale apparaît très marquée. Cette couche ne mesure que quelques millimètres de hauteur. Dans le rein droit existe un gros kyste rempli de liquide séreux.

Les surrénales n'ont pas été pesées, elles sont remarquablement petites.

EXAMEN HISTOLOGIQUE

Fixation au Bouin et au liquide de Dominici. Inclusion à la paraffine. Traitement des coupes par le ferrocyanure de potassium, puis l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique pour déceler le fer. Coloration par l'hématéine éosine et l'hématéine Van Gieson.

Foie : On est frappé par l'abondance du tissu scléreux coloré en rouge par le Van Gieson.

Des bandes scléreuses parcourent la coupe et forment un quadrillage irrégulier. Elles sont généralement très larges, mais elles ne restent pas de dimensions uniformes ; elles se ramifient, envoient des prolongements et çà et là se renflent en nodules fibreux plus ou moins volumineux.

Les bandes limitent des aires hépatiques tantôt étendues, tantôt restreintes. Ces aires ne correspondent pas à un lobule mais presque toujours à plusieurs lobules.

Elles sont pénétrées par du tissu fibreux émané des bandes décrites; ces languettes peuvent s'effiler et se perdre dans le tissu hépatique; ou bien elles vont s'anastomoser avec d'autres languettes; dans certains points elles sont d'abord constituées par un pédicule mince, puis se renflent en une sorte de poire qui englobe un espace porte : c'est l'aspect classique de la « tête de serpent ».

Enfin, soit partant de travées scléreuses, soit apparaissant en plein parenchyme, se voient des groupes de fines conjonctives qui pénètrent, sans en troubler l'architecture, un îlot de parenchyme hépatique.

Les zônes conjonctives sont formées de gros faisceaux de fibrilles; ils sont serrés et se colorent en rouge sombre au centre des travées; mais à la périphérie le tissu de sclérose est moins tassé et prend une belle teinte rouge.

Par places il est infiltré de petites cellules. Parfois même il s'agit d'amas volumineux limité d'une part par le tissu scléreux dense, d'autre part par le parenchyme hépatique.

Les veines efférentes ne sont pas comprises dans les zônes fibreuses; cependant leur paroi conjonctive est un peu épaissie.

Les veines portes, au contraire, sont enclavées dans les bandes, les travées et les renflements en tête de serpent. Elles ne sont ni plus grosses ni plus nombreuses qu'à l'état normal.

Les artères hépatiques apparaissent intactes.

Dans les travées fibreuses denses ou lâches, dans les amas lymphocytiques, existent un certain nombre de canaux biliaires. Tantôt ils sont adjacents à une veine porte, tantôt à distance d'elle. Leur nombre apparaît augmenté; cependant il n'est pas considérable comme cela se voit par exemple après ligature du cholédoque chez le cobaye.

Remarquons que le tissu fibreux n'est pas systématisé autour de ces canaux; les trousseaux les côtoient, mais leur forment rarement un manchon. Il existe d'autre part des canaux biliaires entourés de très peu de tissu conjonctif, et d'autres cheminent en petit nombre dans certains nodules lymphocytiques.

L'épithélium des canaux biliaires n'est pas altéré.

Etudions maintenant les ilôts de parenchyme.

Les capillaires ne sont dilatés ni près de la gaîne glissonnienne ni au voisinage de la veine efférente; leur

paroi est normale le plus souvent; cependant le liseré rose (par le Van Gieson) est nettement dessiné et il paraît y avoir un très léger épaississement du réseau péricapillaire.

Les travées hépatiques ne sont pas disloquées ; les capillaires biliaires ne sont pas dilatés. Les cellules hépatiques ont leur forme polyédrique et ne sont pas dégénérées, autant qu'il est possible d'en juger sur un foie recueilli 36 heures après la mort .

Il n'existe nulle part de surcharge graisseuse ni d'infiltration biliaire. La sidérose est au contraire très marquée. Elle n'est pas répartie régulièrement. Si d'une part on envisage la coupe toute entière, il existe des régions, des ilôts ou des parties d'ilôts, dont la teinte est plus bleue que celle des régions voisines. Dans une même région d'autre part la sidérose est un peu plus intense au voisinage des gaînes glissonniennent qu'autour de la veine sus-hépatique. Cependant ce caractère est moins marqué que dans beaucoup de foies sidérosiques.

Dans la cellule elle-même, les grains pigmentaires se réunissent en amas dans la moitié supérieure de la cellule; ils entourent le capillaire biliaire. Cet aspect correspond certainement à une sécrétion de fer qui est encore attestée par la couleur rouille du liquide vésiculaire.

En résumé le foie présente des lésions typiques de *cirrhose biliaire* telles qu'on les voit dans la maladie de Hanot. Seule l'infiltration biliaire fait défaut; mais on observe une sidérose intense.

La rate, très altérée lors de l'ouverture du cadavre, apparaît creusée de grandes lacunes artificielles. On y remarque l'abondance de tissu conjonctif; il forme des travées épaisses qui se subdivisent. Dans l'intérieur de ces travées apparaissent des sections vasculaires. Les

parois veineuses sont épaissies, doublées en dedans d'une couche de tissu conjonctif néoformé qui supporte l'endothélium. Autour des parois vasculaires, nombreuses cellules contenant des grains de pigment noir.

La pulpe est difficile à analyser, car les éléments se colorent mal. On est frappé par l'abondance du pigment brun, qui n'a pas viré au bleu par le ferrocyanure chlorhydrique : il est endocellulaire. On voit aussi des polynucléaires et un certain nombre de macrophages chargés à la fois de grains bleus et de grains noirs.

Dans le pancréas, les travées conjonctives semblent un peu épaissies.

Nous avons examiné différents segments d'*intestin*. Partout l'épithélium est desquammé, et on en retrouve parfois des fragments parmi les matières intestinales. Dans l'intestin grêle, duodénum ou jéjunum, le pied de ces cellules desquammées est parfois un peu verdâtre. Les culs de sacs glandulaires sont intacts. Le sommet de certaines villosités est occupé par un gros amas ferrugineux.

On est frappé par l'abondance dans la muqueuse des petites cellules à type lymphocytique, et par le développement anormal du tissu conjonctif villositaire ou interglandulaire.

Nulle part cependant les fibres ne se réunissent en épaisses travées; la sclérose est diffuse et dissociée.

Un *ganglion mésentérique* adjacent à l'intestin est parcouru par de nombreuses travées fibreuses; il ne contient que des lymphocytes.

Un *ganglion mésentérique* adjacent à l'intestin est parcouru par de nombreuses travées fibreuses ; il ne contient que des lymphocytes.

Le rein a l'aspect typique de la néphrite atrophique chronique. Dans la médullaire les tubes excréteurs tra-

versent de larges plaques scléreuses. La corticale est parsemée d'ilôts scléreux ; les uns sont circulaires et paraissent être le vestige de glomérules dont ils ont la taille et la situation ; les autres sont distribués autour des tubes contournés.

Beaucoup de glomérules sont en voie de transformation fibreuse. Les lésions vasculaires sont minimes. Les vaisseaux moyens et gros ne sont pas altérés. Etant donné les modifications cadavériques, nous ne pouvons pas savoir quel est l'état des cellules rénales. Elles paraissent cependant peu altérées.

A côté de tubuli d'apparence normale, d'autres ont toutes leurs cellules infiltrées de *grains ferrugineux*.

On remarque çà et là du *pigment noir* disséminé dans les travées conjonctives. Dans quelques tubes existent des amas formés de globules rouges et de leucocytes.

RÉSUMÉ DE L'OBSERVATION

Nous négligerons ici l'arthrite du genou dont la nature reste inélucidée, et les signes nerveux légers car nous n'avons pas fait l'examen histologique du système nerveux.

La syphilis semble improbable, car il n'existe aucun stigmate et la réaction de Wassermann est négative. Aucune lésion ne permet d'incriminer la tuberculose. Il est bien évident cependant qu'on ne saurait éliminer complètement l'une ou l'autre affection.

D'après les renseignements que nous possédons, l'histoire du malade est la suivante :

1° Jusqu'à quarante-quatre ans il est très bien portant, mais présente cependant quelques petits symptômes d'alcoolisme.

2° Un jour une arme blanche détermine une plaie pénétrante du flanc gauche : le blessé est opéré d'urgence. La blessure est infectée, (jusqu'à la mort persiste dans la paroi un petit abcès enkysté) ; la péritonite a tendance à se localiser. Mais la compression du pédicule hépatique, semble-t-il, provoque un ictère par rétention.

L'état général est assez précaire. C'est à ce moment que se produit sans doute l'endocardite végétante de l'orifice aortique et le petit foyer d'aortite prémésentérique qu'on retrouve à l'autopsie.

3° La péritonite guérit peu à peu. La perméabilité cholédocienne se rétablit, mais l'ictère persiste encore quelque temps ; le foie est gros. Une lésion orificielle aortique se constitue.

4° Dès lors le malade présente une insuffisance aortique qui détermine l'hypertrophie du ventricule gauche ; une *péritonite plastique* qui guérit en laissant des adhérences intestinales et des plaques de périhépatite et de périsplénite ; une *hépatite* qui paraît dépendre à la fois de l'alcoolisme et de la rétention biliaire passagère et de la septicémie post-traumatique.

Le foie d'abord gros, au dire du malade, diminue peu à peu de volume ; la rate s'hypertrophie.

En même temps s'est constituée à bas bruit une *néphrite interstitielle.*

5° Quand nous voyons le malade, son état apparaît précaire.

Il est cardio-rénal avec hypertrophie du ventricule gauche, pouls régulier ; hypertension systolique et hypotension diastolique (insuffisance aortique) ; polyurie avec crises d'oligurie ; petits signes d'azotémie.

La péritonite plastique est latente ; mais le foie est scléreux ; la rate, déjà grosse, devient énorme quand le malade rentre à l'hôpital un an après son premier séjour. L'ascite, très abondante il y a quelques années, diminue de quantité.

De temps en temps se produit une hémorragie intestinale.

6° Malgré tout traitement, l'état général s'aggrave et le malade meurt au milieu d'un syndrome complexe (affaiblissement progressif, symptômes nerveux, torpeur aboutissant au coma, hémorrhagie intestinale, affaiblissement du cœur, exagération de l'ictère qui devient franc malgré l'absence de décoloration des selles).

L'examen du sang montre un syndrôme hémolytique très net qui n'existait pas l'année précédente.

A l'autopsie, cirrhose biliaire du foie, sclérose

splénique, sclérose rénale, végétations sur l'orifice aortique (1)

II. — **Observations des auteurs**

Nous rangerons les observations dans quatre groupes : cirrhoses biliaires, par rétention ou du type Hanot ; cirrhoses mélanodermiques avec ou sans diabète ; cirrhose de Laennec ; cirrhose biveineuse hypertrophique.

I. Hépatites scléreuses du type biliaire.

Notre observation peut être rattachée à ce groupe. C'est un cas de *cirrhose biliaire sans ictère.*

Ob. II. (Castaigne). Résumée.

Homme de 34 ans. Ictère chronique très marqué sans décoloration des matières et absence de bilirubine dans les urines. Pas de signes d'intoxication biliaire.

(1) Nous devons insister sur la coexistence d'une hypertrophie du myocarde gauche avec des surrénales remarquablement petites. Tout récemment MM. Josué et Belloir ont montré quelle part prend l'insuffisance surrénale dans la défaillance cardiaque chez de pareils malades (O. Josué et Belloir. L'insuffisance fonctionnelle du cœur hypertrophié. Son origine surrénale. L'asystolie surrénale. « Bull. de la Soc. méd. des Hôpitaux. de Paris », 3e série, 30e année, N° 13. 9 avril 1914, p. 635-651).

La rate est grosse; le foie déborde à peine les fausses côtes. Pas d'ascite.

La malade se plaint de crises douloureuses survenant par accès et accompagnées d'une élévation de température à 39°.

Globules rouges 4.000.000 et, au moment des crises, 3.500.000. Résistance globulaire très diminuée.

Quelques mois après ces examens, le malade meurt d'hémorrhagie intestinale. Calculs dans le vésicule. La rate volumineuse (450 grammes) est atteinte de lésions scléreuses assez accentuées. Le foie présente les lésions typiques de la cirrhose biliaire et celles de la sidérose.

II. Hépatites scléreuses avec mélanodermie.

Ob. II, résumée. (Gouget).

Diabète bronzé avec subictère, cirrhose hypertrophique et hypertrophie de la rate. Hématies 4.460.000, Hémoglobine (Tallqvist) 80; présence d'hématies granuleuses. Résistance des hématies déplasmatisées légèrement abaissée; pas d'hémolysines. Amélioration.

Ob. IV. (Roque, Chalier et Nové-Josserand)

Homme de 44 ans. Coloration bronzée et même mélanique. Ascite considérable. Urobilinurie. Mort par rupture de varices œsophagiennes.

La résistance globulaire était Hd 50, Hi 44, Ht 30. Hématies granuleuses 5 %.

A l'autopsie, foie : cirrhose atrophique de Laennec typique; sidérose parenchymateuse intense; cellules de Kupff chargées de pigment ferrugineux. Rate petite (195 gr.); légère hyperplasie; elle contient relativement peu de fer. Sidérose généralisée des parenchymes pancréatique et thyroïdien. Dans le rein, certains tubes contournés sont chargés de fer.

Ob. V. (Roque, Chalier et Nové-Josserand).

Homme de 72 ans. Alcoolique. Diabète guéri depuis deux ans. Mélanodermie et cirrhose de Laennec. Résistance globulaire Hd 58, Hi 52, Ht 32.

A l'autopsie du foie: cirrhose de Laennec typique. Sidérose parenchymateuse intense. Rate grosse (950 gr.) sidérose légère (teinte bleue diffuse sous-capsulaire). Dans le rein atteint de néphrite scléreuse, très faible surcharge ferrugineuse.

Ob. VI., résumée. (Laurent).

Homme de 47 ans. Diabète bronzé typique. Anémie modérée (3.200.000 globules; hémoglobine 80 au Tallqvist). Pas d'urobilinurie. Résistance normale par les hématies déplasmatisées, un peu diminuée par le sang total. Pas d'hémolysines. Le sang n'a pas été examiné pendant les trois derniers mois de la vie, alors que le malade se cachectisait. Rate grosse, 600. Foie hypertrophié (3.300 G) Rouge ocre (sidérose).

III. Cirrhose atrophique de Laennec.

Ob. VII. (Castaigne).

3 cas de cirrhose de Laennec avec ictère franc et fragilité globulaire manifeste. A l'autopsie, cirrhose veineuse et sidérose pigmentaire très accusées.

Dans le même article, Castaigne rapporte qu'il a observé de nombreux autres cas de cirrhose veineuse avec fragilité globulaire, mais nous ne les avons pas trouvés publiés en détail.

IV. Cirrhoses biveineuses non atrophiques.

Ob. VIII. (Chalier), résumée.

Ictère grave infectieux terminant une cirrhose biveineuse.

Femme de 36 ans, alcoolique.

L'ictère ouvre la scène, puis apparaît une hématome dans la paroi abdominale. Bientôt anorexie, abattement, élévation de la température à 39°. L'examen montre une ascite de volume moyen avec circulation callatérale; le foie est gros, indolore; la rate grosse. Signes de dilatation et d'asthénie cardiaque. Les semaines suivantes, l'état général reste grave; nouvelles ecchymoses spontanées.

Globules rouges, 2.170.000; valeur globulaire, 0,7. Hématies granuleuses, 14 %; quelques hématies nuclées, rares myélocytes; 26 % de mononucléaires et 72 % de polynucléaires. Résistance globulaire : Hd 54, Hi 46, Ht 32. Auto-agglutination, pas d'hémolysines ; coagulation normale ; rétractilité un peu lente. Le sérum très jaune contient des pigments biliaires et des traces d'urobiline. Urobilinurie.

L'état devient très mauvais: on se trouve en présence d'un ictère grave typique (syndrome hémorrhagique, troubles nerveux, œdème, fièvre élevée, ictère sans décoloration des matières).

Une semaine après le premier examen : Globules rouges 1.550.000. Hématies granuleuses 14 %; Résistance globulaire 58-46-32. Autoagglutination. Pas d'hémolysines. Urobilinurie intense avec traces de bilirubine.

Mort sept jours plus tard.

Autopsie et examen microscopique : Foie 2000 gr., dur; surface chagrinée. Cirrhose biveineuse intense; le tissu fibreux, ici définitivement organisé, présente ailleurs à son intérieur un grand nombre de petites cellules rondes : Néocanalicules nombreux. Pas d'angiocholite. Dislocation des travées; les cellules restent éparses, volumineuses. Pigment ocre en grande abondance; en certains points léger degré de sidérose.

La rate, volumineuse, pèse 450 gr. Périsplénite. Infarctus infectieux. Corpuscules de Malpighi rares mais augmentés de volume. Congestion sinusale. Dans les cordons de Billroth hypertrophiés, tissu fibreux, hématies nombreuses, mononucléaires. Peu de fer.

Les reins sont gros, remplis de petits abcès militaires. Sidérose modérée.

Ob. IX. (Chalier). Résumée.

Femme de 32 ans, alcoolique. Les troubles sont apparus il y a huit mois et s'accentuent progressivement.

Subictère cutané. Ictère des conjonctives. Aspect de cirrhotique anémié, purpura. Foie énorme, très dur, indolore. Rate grosse. Urobilinurie légère. Faiblesse du cœur. Température 38°.

Pendant quelques semaines l'état s'améliore ; mais cette amélioration est courte. Hémorrhagie gingivale.

Examen du sang : Gloubules rouges 1.488.000 ; valeur globulaire 0,8. Hématies granuleuse 2,8 %. Quelques myélocytes; très rares hématies granuleuses. Mononucléaires 31 % des leucocytes. Coagulation et rétraction du caillot normales. Sérum jaunâtre, contenant de la bilirubine. Auto et isoagglutination des hématies. Pas d'hémolysines. Résistance globulaire Hd 48, Hi 42, Ht 32.

Les température s'élève, les troubles nerveux s'accentuent, signes de dilatation cardiaque, l'ictère fonce sans que les matières se décolorent, elles restent jaune clair. Le foie descend plus bas que l'ombilic, la rate devient énorme.

Mort avec des symptômes d'ictère grave.

Autopsie et examen microscopique. Foie 1900 gr. Sclérose biveineuse extrêmement accusée; les nappes fibreuses sont semées de très nombreuses cellules inflamatoires. Néocanalicules biliaires. Dislocation des travées. Sidérose non étudiée. Rate volumineuse 650 gr., congestionnée.

Ob. X. (Roque et Chalier). Résumée.

Homme de 66 ans, alcoolique. Cirrhose du foie avec rate hypertrophiée, état infectieux, adynamie, purpura,

ictère progressif. Anémie intense. Résistance globulaire Hd 52, Hi 44, Ht 30. Hématies granuleuse 3,5 %. Pas d'hémolysines. Mort.

Ob. XI. Résumée. (Roque, Chalier et Nové-Josserand)

Homme de 52 ans, syphilitique et alcoolique. Obésité. Glycosurie. Pas de mélanodermie. Grande quantité d'urobiline dans les urines. Résistance globulaire (trois mois avant la mort) Hd 48, Hi 42, Ht 32.

Mort de méningite cérébro-spinale à bacille de Friedlander. A l'autopsie: foie glacé, cirrhose cloutée hypertrophique (2.300 grs); sclérose très développée, sidérose parenchymateuse. Rate grosse (460 grs), dure, glacée par périsplénite; sidérose intense, pancréas graisseux.

Obs. XII. (Le Play).

Cirrhose alcoolique typique. Dans les derniers temps de la vie, hémorrhagie intestinale et ictère avec fragilité globulaire marquée. A l'autopsie, foie gros, clouté, atteint de cirrhose annulaire multilobulaire.

Obs. XIII. (A. Robin et N. Fiessinger).

Homme de 34 ans, alcoolique et cirrhose hypertrophique avec ascite, splénomégalie; insuffisance hépatique progressive. Ictère avec polycholie. Anémie prononcée. Résistance globulaire diminuée aux solutions hypotoniques, hématies granuleuses; autoagglutination des hématies.

Hyperconcentration minérale et azotée du sérum, due à la destruction globulaire.

Obs. XIV. (Widal, Abrami et Brulé).

Cirrhose du foie (?)

Femme souffrant à la fois de *troubles hépatiques et cardiaques*, d'anémie et de phénomènes infectieux, qui faisaient porter le pronostic le plus simbre. Résistance globulaire très diminuée. Foie très hypertrophié. Splénomégalie.

Après amélioration, la malade revient de nouveau très ictérique, avec le même souffle au cœur, une grosse rate; un foie de volume normal, une ascite qui nécessita une ponction.

Obs. XV. (Trémolières et A. Cain).

Homme de 20 ans. Ethylique et tuberculeux pulmonaire. Tuberculose péritonéale à forme ascitique; augmentation du volume du foie et de la rate; subictère conjonctival; légère mélanodermie.

Aggravation brusque dûe à une septicémie colibacillaire, avec grandes poussées thermiques : ictère avec pigments biliaires dans les urines; matières fécales fortement colorées. Résistance globulaire 56-48-32 ; 10 % d'hématies granuleuses ; pas d'auto-agglutination ; pas d'hémolysines. Anémie: 3.800.000, puis 2.900.000 globules.

A l'autopsie : foie: cirrhose légère avec infiltration lymphoïde dans la zône porte, hyperplasie cellulaire,

disposition adénomateuse ; il tuberculise le cobate ; surcharge ferrugineuse et biliaire; dilatation de capillaires biliaires; zône sus-hépatique dégénérée. Rate granulique, foyers hémorrhagiques. Hémorrhagie dans différents viscères ; tuberculose surrénale.

CHAPITRE II

Les observations précédentes montrent qu'au cours des cirrhoses du foie on peut observer un syndrome hémolytique quantitatif et qualitatif.

Tantôt le syndrome est complet, c'est-à-dire que l'examen du sang révèle toutes les tares qui dans l'état actuel de nos connaissances, caractérisent la destruction sanguine intense.

Altérations quantitatives :

forte hypoglobulie,

diminution à peu près proportionnelle de la quantité d'hémoglobine,

hyperchromatocholie (polycholie), exagération de l'ictère, urobilinurie, bilirubinémie.

Altérations qualitatives :

de destruction :

grande diminution de la résistance des hématies aux solutions salines hypotoniques,

présence d'autolysines,
auto-agglutination des hématies.

de régénération :

hématies granulo filamenteuses nombreuses, polychromatophilie, etc.

Lésions microscopiques : sidérose.

Plus souvent le syndrome réalise le type de l'ictère hémolytique.

Les altérations qualitatives sont de même ordre, mais généralement moins marquées (1).

Il existe une fragilité globulaire plus ou moins accusée, mais on ne constate pas d'autolysines.

Le syndrome peut être si léger que le sang est pour ainsi dire, à la limite de l'état normal. L'anémie est peu marquée ; la résistance globulaire subnormale.

La **fréquence** de ces syndromes hémolytiques dans les cirrhoses du foie n'est pas considérable.

Notre observation constitue à notre connaissance, le seul exemple de grand syndrome hémolytique et hémolysinique.

Le syndrome d'anémie avec fragilité globulaire est moins rare, sans être cependant habituel. Lorsqu'on

(1) La polyglobulie peut exister au cours de l'évolution des ictères hémolytiques acquis (Widal) comme au cours des anémies.

recherche systématiquement l'état de la résistance globulaire et les propriétés lytiques du sérum, on ne trouve que de loin en loin des anomalies. Brûlé, Brault et Garban ont déjà insisté sur ce fait.

Il est bien entendu que nous n'avons en vue que le syndrome hémolytique *qualitatif*.

En effet il est non constant, mais de règle, que les cirrhotiques meurent en présentant une anémie marquée. Il s'agit bien d'un processus hémolytique, mais il est exclusivement *quantitatif*.

L'examen du sang, disent encore MM Brault et Garban, montre une anémie globulaire parfois intense, anémie qui s'accompagne presque constamment de signes de réaction médullaire plus ou moins accentués et d'apparition dans la circulation d'hématies granuleuses en nombre anormal.

L'urobilinurie ne manque pour ainsi dire jamais Même au début de la cirrhose, on trouve de grandes quantités de l'urobiline.

Les auteurs ne font pas mention de la sidérose, mais nous pouvons affirmer qu'elle existe souvent.

Nous avons récemment examiné, une dizaine de jours avant sa mort, une femme couchée salle Sainte Martine dans le service du professeur Roger.

On constatait de l'ascite,un hydrothorax,et un ictère léger. Le foie était gros et dur, la rate augmentée de de volume, La cachexie était très prononcée. On comptait 1.800.000 globules rouges, 30 à 40 d'hémoglobines (au sahli) et 3 à 4 par cent d'hématies gra-

nuleuses. Il n'existait ni fragilité globulaire (H début 42, H intense 36, H totale 30), ni lysines sériques ; l'examen microscopique décéla une sidérose intense de la rate et du foie.

Dans les cirrhoses peut donc exister un processus hémolytique grave bien que purement quantitatif.

Deux problèmes se posent en réalité : pourquoi les cirrhotiques détruisent-ils leurs globules d'une façon exagérée ? et pourquoi dans certains cas cette destruction est-elle accompagnée de fragilité globulaire et parfois même d'hémolysines ?

Dans quelles formes de cirrhoses s'observe le processus hémolytique qualitatif ?

Nous avons schématiquement réparti nos observations en trois groupes.

Les cirrhoses pigmentaires s'accompagnent constamment d'anomalies de fragilité globulaire. Mais l'anomalie reste très minime le plus souvent et même revêt parfois un type spécial (résistance normale des hématies déplasmatisées, diminution de résistance du sang total) ; l'anémie est d'ailleurs modérée. Nous n'insisterons pas sur ce type clinique. Dans la cirrhose atrophique de Laennec les qualités globulaires n'apparaissent que rarement modifiées.

Les observations les plus nombreuses et les plus typiques que nous ayons recueillies ont trait à des cirrhoses hypertrophiques.

L'examen microscopique les montre généralement du type biveineux, mais il peut s'agir de cirrhoses biliaires. Tantôt l'ictère et l'évolution a fait porter le diagnostic de maladie de Hanot dont la parenté avec les ictères hémolytiques a frappé tous les cliniciens ; tantôt l'ictère manque, comme dans notre cas. Cependant l'évolution, la splénomégalie énorme, les lésions hépatiques permettent de la classer dans les « cirrhoses biliaires anictériques ».

Le syndrome hémolytique existe dans certaines cirrhoses, mais, sauf dans certaines cirrhoses pigmentaires, la fragilité globulaire (accompagnée parfois de propriétés lytiques) n'est pas un symptôme constant de la maladie. Que le foie soit hypertrophié ou atrophié, il ne s'agit pas de « *cirrhoses hémolytiques* » mais *de cirrhoses au cours desquelles apparaît, à titre d'accident surajouté, le syndrome hémolytique,*

Nous avons pu suivre notre malade pendant plus de deux ans. Lors de son premier séjour, certains symptômes (association d'un léger ictère avec urobilinurie à une splénomégalie déjà considérable) faisaient penser à l'ictère hémolytique : or l'examen du sang montra l'absence complète de fragilité globulaire et de propriétés lytiques. C'est quatorze mois plus tard, que les anomalies ont été constatées.

Paroxysme ou complication, le grand syndrome hémolytique apparaît en même temps qu'une *aggravation manifeste de l'état général*. Ce sont le plus souvent des *hémorrhagies* et aussi des phénomènes nerveux. La fragilité globulaire, et les hémolysines quand elles existent, surviennent en même temps qu'une *poussée de destruction globulaire*. Chalier avait déjà noté l'anémie brusque qui accompagne l'ictère grave hémolytique.

Tous ces phénomènes, anomalies globulaire et sérique, anémie brusque, polycholie (exagération de l'ictère), hémorrhagies, troubles nerveux, insuffisance cardiaque, cachexie, constituent en effet le tableau de l'ictère grave hémolytique de Roque et Chalier.

Au type clinique de l'ictère grave classique se surajoute un syndrome hémolytique qualitatif.

Il est même remarquable combien, à part toujours les cirrhoses pigmentaires, on a signalé peu d'exemples de syndrome hémolytique chez des cirrhotiques dont l'état ne fut pas très grave. Dans beaucoup « d'ictères hémolytiques acquis », le pronostic clinique reste bénin ; en cas de sclérose hépatique, le processus d'hémolyse qualitative est un accident le plus souvent terminal,

---

Un fait se dégage nettement de toutes ces observations : l'ictère hémolytique des cirrhotiques coïn-

cide avec une infection grave. Tantôt l'infection est due à un agent dont on constate la présence dans le sang ou les tissus : bacille de Friedlander qui tue le malade de méningite, colibacille qui cause une septécémie mortelle, etc.

Tantôt l'agent infectieux reste inconnu. Mais on découvre des abcès miliaires dans la rate et les reins ou bien encore des végétations d'endocardite.

Dans les autres cas, l'état infectieux est attesté par la fièvre qui est élevée et irrégulière.

Nous insistons sur ces faits dont nous montrerons plus loin toute l'importance.

CHAPITRE III

Etude analytique du Syndrome Hémolytique

1° *Ictère.* — Le syndrome hémolytique s'accompagne d'une *exagération de l'ictère* qui devient franc ; le sérum renferme une grande quantité de bilirubine, les matières sont plus ou moins colorées ; l'urobiline est très abondante dans les urines qui contiennent parfois en outre une certaine quantité de bilirubine.

L'ictère apparait comme la conséquence directe de l'hyperhémolyse. Mais dans le problème de l'ictère il faut distinguer deux parties : la production exagérée du pigment d'une part, le passage de ce pigment dans la circulation d'autre part.

2° *Production du pigment biliaire.* — Le pigment biliaire dérive de l'hémoglobine ; tout ictère est donc alimenté par la destruction globulaire.

On peut concevoir trois variétés d'ictère.

Dans la première, la destruction globulaire peut rester à peu près normale, car l'ictère dépend de toute la bile formée (ictère par rétention).

La seconde au contraire s'accompagne forcément d'hyperhémolyse : c'est l'ictère pléiochromique dont le type est le syndrome de Hanot ou l'ictère dû à l'hydrogène sulfuré. Dans ces affections l'organisme non seulement sature de pigment ses tissus et rejette de la biliburine par les urines, mais encore les matières évacuent une quantité exagérée de pigment biliaire. Qu'il y ait ou non fragilité globulaire, tout ictère pléiochromique est un ictère par hyperhémolyse.

Dans le troisième type l'ictère est léger et les matières restent de coloration à peu près normale. On peut discuter l'hyperhémolyse. Il semble probable qu'il existe un léger excès de destruction sanguine. En tout cas, lorsque la teinte des matières n'a, comme dans nos observations, aucune tendance à devenir plus pâle, toute accentuation de l'ictère indique une exagération de la destruction sanguine et l'ictère apparaît comme la mesure de l'intensité de l'hémolyse.

3° *Passage du pigment dans la circulation.*

On peut supposer — c'est la théorie défendue par le professeur Widal — que le pigment sanguin se transforme en pigment biliaire dans le sang lui-même ou dans les divers tissus. Mais il faut alors faire intervenir un nouveau facteur. Certaines destructions

globulaires massives en effet ne s'accompagnent pas d'ictère, et plusieurs cas d'anéme avec syndrome hémolytique (fragilité globulaire, présence d'antolysines) sans ictère ont été récemment publiés. La transformation intra-sanguine de l'hémoglobine serait dans le fait d'un processus toxique spécial. (1)

Le plus souvent, sinon toujours, le foie entre indiscutablement en jeu dans la genèse de l'ictère. C'est lui qui normalement transforme le pigment sanguin en bilirubine. Si, après après avoir pratiqué une fistule du cholédoque, l'on injecte une solution d'hémoglobine dans les veines d'un chien ou d'un lapin, la bile devient vert foncé ; mais il n'apparaît pas d'ictère. Le sérum devient jaune au contraire toutes les fois qu'on lèse le foie (injection d'hémoglobine étrangère,sérums ou toxiques hémolytiques). L'hémoglobine en excès favorise l'ictère (Fiessinger) car il alimente le foie en susbtances pigmentaires, mais elle n'est pas néecessaire et ne suffit pas à elle seule.

Ces expériences viennent à l'appui des conclusions de Minkowski, Naunyn, Stadelmann, etc., et prouvent que si la « biligénie hémolytique extrahépathique » est possible, ce n'est pas un processus habituel. Comme le pensent Chauffard et de nombreux auteurs, l'hypothèse la plus simple, la plus conforme aux faits que nous connaissons, consiste à faire inter-

(1) Dans une observation de MM. Widal, Lemièrre, Abrami et Léon-Kindberg, le bacille retiré du sang déterminait à la fois l'hémolyse et la transformation en bilirubine.

venir le foie dans la genèse de l'ictère au cours des « ictères hémolytiques ».

Dans les cirrhoses les lésions hépatiques sont manifestes. Toute sclérose succède à une hépatite parenchymateuse C'est cette atteinte de l'élément noble qui domine la genèse et le pronostic des affections du foie.

S'il n'y avait d'altérations parenchymateuses, nous pourrions chercher l'explication de l'ictère dans l'obstruction pléiocholique des petites voies (Stadelmann), dans l'inversion sécrétrice des cellules gavées etc.; mais beaucoup de cellules glandulaires sont malades : il n'est pas besoin d'aller chercher plus loin pour expliquer l'ictère.

2° *L'urobilinurie.*

La présence dans une urine dépourvue de bilirubine, d'une grande quantité d'urobiline a été considérée comme un symptôme important des ictères hémolytiques.

Mais l'urobilinurie est banale au cours des cirrhoses du foie et les travaux récents (Cf Carrié Th. 1914) démontrent qu'elle dépend de l'insuffisance hépatique associée à la perméabilité des voies biliaires. L'urobiline est en effet de la stercobiline résorbée par la muqueuse intestinale. Un grand excès d'urobiline urinaire indique avant tout qu'il y a pleiochromie sans rétention biliaire.

3° L'hypoglobulie.

L'hypoglobulie est une des caractéristiques des ictères hémolytiques ; elle permet d'apprécier l'intensité de la destruction sanguine. Mais si sa valeur est grande quand l'anémie est très marquée, elle devient minime dans beaucoup de cas ; car la moëlle osseuse répand dans l'organisme une grande quantité d'hématies néoformées qui détermine parfois une polyglobulie véritable.

4° La diminution de l'hémoglobine,

Le stigmate le plus important de l'anémie est l'abaissement de la quantité totale d'hémoglobine. Un seul dosage ne donne aucun renseignement car il peut s'agir d'une incapacité de l'organisme à fabriquer le pigment sanguin. Mais une série de dosage a une valeur de premier ordre.

Toutes choses égales d'ailleurs, la polycholie pigmentaire est exactement parallèle à la destruction de l'hémoglobine. Si, malgré la polycholie, l'hémoglobine ne diminue pas, l'hyperactivité des organes formateurs de l'hémoglobine devient évidente.

Au cours des cirrhoses du foie, comme chaque fois qu'apparaît un syndrome hémolytique rapide et grave, les exacerbations de l'ictère coïncident avec une diminution de l'hémoglobine; mais le pigment sanguin ne tend guère à revenir à son chiffre primitif. Et c'est un des symptômes les plus inquiétants de voir l'ictère s'atténuer sans que l'hémoglobine remonte.

5° *Les hématies granuleuses.*

Elles coexistent avec d'autres altérations globulaires et souvent avec la présence d'hématies nucléées. Leur signification est aujourd'hui bien précisée : ce sont des hématies néoformées. On les voit dans toutes les anémies qui tendent à se réparer, mais il faut insister sur leur constance et leur abondance dans les ictères hémolytiques. Leur résistance est grande et cependant elles existent surtout quand le sang contient un nombre considérable d'hématies surfragiles.

6° *Fragilité globulaire.*

Au cours des cirrhoses du foie, on observe deux types de fragilité globulaire. Dans le premier, le plus fréquent, la résistance initiale est diminuée, l'hémolyse intense se fait aussi par une concentration plus élevée, mais l'hémolyse totale s'observe pour la même quantité de NaCL qu'à l'état normal. Il existe donc un certain nombre d'érythrocytes surfragiles ; la résistance de la grande masse est peu diminuée, mais il n'y a pas une quantité appréciable d'hématies très résistantes qui sont des hématies nouvellement formées.

Le deuxième type semble rare ; notre observation le réalise. La résistance initiale est extrêmement basse : le sang contient des globules très altérées ; mais si l'on dresse la courbe de l'hémolyse elle a la forme d'une S très allongée : la coloration du liquide qui surnage fonce très lentement ; l'hémolyse intense se

fait dans le tube qui contient 4,8 °/₀₀ de NaCL ; quant à la destruction totale, elle est un peu plus difficile à obtenir que chez un homme normal ; le sang contient une certaine quantité d'érythrocytes jeunes.

Si l'on compare la fragilité globulaire à l'anémie et à l'ictère, trois faits retiennent l'attention :

1° Il existe des destructions globulaires intenses avec ictère pleichromique sans fragilité globulaire.

2° Quand la fragilité globulaire apparaît, son intensité n'est pas proportionnelle à celle de l'anémie ; elle n'est pas également proportionnelle non plus à celle de la polycholie. Cependant l'évolution de chacun de ces deux symptômes suit jusqu'à un certain point l'évolution de l'autre.

3° Dans certaines cirrhoses (cirrhoses bronzées) un certain degré de fragilité globulaire accompagne une anémie très modérée.

La fragilité globulaire n'est pas un mode d'altération sanguine banal, mais le résultat d'un processus spécial. Dans le syndrome hémolysant, la fragilité n'est ni nécessaire ni suffisante ; c'est une circonstance surajoutée. Quelle est sa pathogénie ? Dire, par exemple, qu'une lysine est fixée sur les érythrocytes ne fait que reculer le problème. Dans un récent travail très documenté, M. May a longuement étudié cette question. L'absorption par les érythrocytes de cholestérine, d'acides gras, de lécithine ou la diminution de certains de ces corps dans le stroma altèrent les globules, mais seule la résistance à la sapo-

nine est modifiée. La diminution de résistance aux solutions chlorurées hypotoniques dépendrait d'une « altération dans l'état physique des colloïdes globulaires », mais l'auteur ne peut préciser davantage.

7° *Les hémolysines.*

La présence d'hémolysines est exceptionnelle puisque nous ne la trouvons signalée que dans notre observation. Sur leur genèse nous n'avons remarqué aucun fait nouveau qui puisse apporter un élément de discussion. Signalons cependant la gravité, chez notre malade, de toutes les lésions viscérales, néphrite interstitielle, polysclérose, péritonite adhésive et surtout hypersplénomégalie.

8° *La splénomégalie.*

Les rates énormes, comme était celle de notre malade, sont exceptionnelles, mais presque tous les protocoles d'examen et d'autopsie insistent sur l'hypertrophie de la rate.

Il est certainement de règle que la rate soit grosse dans les cirrhoses, mais il nous semble que le syndrome hémolytique coïncide presque toujours avec une rate anormalement grosse. Ce fait suggère que la rate joue un rôle dans l'apparition du processus hémolytique, mais rien ne permet de se faire une opinion ferme.

9° *La sidérose.*

La sidérose est constante.

Sa topographie mérite quelques remarques. Si l'on injecte sous la peau ou dans le péritoine d'un animal une solution saline de fer ou de l'hémoglobine, l'organe qui se charge de fer le premier et d'une façon particulièrement intense est la rate. Puis le pigment se localise dans le foie et dans l'intestin. Chez les sujets dont le foie et la rate sont à peu près indemnes et qui meurent avec une destruction globulaire massive, la rate apparait, par la méthode de Pearls, gavée de pigment ferrugineux ; le foie est moins constamment chargé de fer.

Chez la femme, dont nous résumons l'observation, qui atteinte de cirrhose du foie, mourut très anémique mais sans qu'il existat de fragilité globulaire, la rate et le foie sont remplis de fer.

Au contraire dans les observations de syndrome hémolytique où la recherche du fer a été faite, nous trouvons notée une grande surcharge pigmentaire du foie et une faible ou presque nulle surcharge de la rate.

Ce n'est pas là un fait banal. Pareille intégrité, pourrait-on dire, de la rate se rencontre dans d'autres affections où la splénopathie est évidente. La rate a le type lymphoïde et non le type dit hémolytique.

Nous insistons sur cette constatation, sans vouloir, étant donné le petit nombre d'observations, en exagérer la signification.

Que signifie la sidérose du foie? Elle ne peut donner aucun renseignement sur les altérations glo-

bulaires. En l'absence de traitement ferrugineux, elle indique la destruction globulaire intense, mais est commune à toutes les destructions globulaires quelque soit la cause et le type hématologique. Elle est constante, avons-nous dit. Il semble cependant y avoir une exception dans la maladie de Hanot, dont nous avons eu l'occasion d'examiner un cas, le foie ne contenant pas trace de grains ferrugineux ; il était gavé de pigments biliaires. Neumann a montré il y a déjà longtemps qu'une cellule surchargée de bile ne se surchargeait pas de fer. La sidérose était-elle complètement absente ? Pour l'affirmer, il aurait fallu examiner l'intestin où le pigment se localise avec prédilection.

Parmi les éléments du syndrome hémolytique, tous ne sont pas aussi caractéristiques ? Les uns dépendent d'une destruction globulaire : diminution des globules rouges et de l'hémoglobine, exagération de l'ictère. Ce sont des phénomènes qui permettent, au lit du malade, de porter le diagnostic d'hémolyse exagérée, de même que la sidérose à l'examen histologique des organes.

Surajoutés à ses symptômes, on peut constater de la fragilité globulaire et la présence d'hémolysines. Existe-t-il au cours des cirrhoses des symptômes cliniques permettant de reconnaître ses anomalies ? Certaines nuances font penser aux syndromes hémo-

lytique : Peut-être l'ictère est-il plus foncé, ou plus rapidement foncé : en même temps que la pleiochromie intestinale est nette. Une splénomégalie considérable est en faveur de l'existence d'une fragilité globulaire. La présence d'hémorragies multiples a aussi quelque importance. Mais en réalité aucun de ses symptômes ne conduit à une quasi-certitude ; seule la recherche directe des modifications sanguines permet d'en affirmer la présence.

CHAPITRE IV

Pathogénie

L'étude des modifications du sang au cours des cirrhoses du foie nous ont suggéré les considérations suivantes :

I° *Le syndrome hémolytique ictérogène au cours des cirrhoses du foie ressemble à certaines intoxications.*

Considérons ce qui se passe lorsqu'on introduit dans l'organisme de la toluylène-diamine. Dans la première période qui suit immédiatement l'injection se détruisent une certaine quantité de globules, sans qu'il y ait ni fragilité globulaire, ni hématies granuleuses, ni hémolysines ; on constate en même temps une légère pleiochromie biliaire. Bientôt le sang tend à réparer sa faible perte et la maladie semble en voie de guérison ; mais lente-

ment, en plusieurs jours, se constitue une deuxième phase de l'intoxication. La pleiochromie biliaire s'accroît dans de grandes proportions ; l'ictère est généralement évident, on ne trouve plus de traces d'acide biliaire. La déglobulisation et l'abaissement de l'hémoglobine sont intenses. On constate des hématies surfragiles, des hématies granulofilamenteuses et parfois des hémolysines. L'ictère hémolytique s'est installé par une réaction secondaire de l'organisme. L'économie acquiert, a-t-on dit, des propriétés hémolytiques.

Faisons l'hypothèse suivante : le toxique a lésé la plupart des hématies, mais un petit nombre seulement ont été assez touchées pour se détruire instantanément. Les autres cependant ont perdu leur vitalité ; leur structure est altérée ; elles meurent lentement : ainsi se trouve expliquée la présence d'Erythrocytes surfragiles.

Remarquons d'ailleurs que, si l'on démontrait un jour que les hématies ont fixé un peu de poison, il faudrait admettre que chaque globule qui se détruit libère ce poison et empoisonne de nouveaux globules.

Cette destruction massive et répétée des globules fait comprendre l'intensité de la réparation qu'attestent le grand nombre d'hématies granuleuses.

Quant aux hémolysines, sont-elles la cause ou la conséquence de l'hémolyse ? Les auteurs actuels pensent que les lysines viennent s'attaquer à des globules normaux. Ne peut-on pas supposer avec tout

autant de vraisemblance que l'organisme fabrique des hémolysines pour se débarrasser plus vite des globules malades qui l'encombrent. L'hémolysine, quelle que soit sa complexité, apparaît alors comme une sorte de ferment de digestion sanguine.

Ainsi l'hypothèse qui explique le mieux les faits nous paraît être la suivante : au cours des cirrhoses du foie c'est une intoxication hémolysante surajoutée qui détermine par une action dite « indirecte », l'apparition de l' « ictère hémolytique ».

2° *Quelle est cette intoxication hémolysante ?*

Nous croyons que sur ce point aucun doute n'est possible. Ainsi que nous l'avons dit, le syndrome hémolytique se montre toujours en même temps qu'une infection grave. Il ne s'agit pas d'un microbe spécial, mais beaucoup de germes sont capables de réaliser le syndrome hémolytique.

Il n'y a pas de différence essentielle entre l'ictère infectieux hémolytique tel que l'a vu M. Widal (1), véritable septicémie hémolysante, et l'ictère hémolytique des cirrhoses du foie.

Sans doute, dans ce cas, l'agent pathogène détermine plus facilement l'hémolyse parce qu'il trouve un terrain préparé : le foie est malade, le sang déjà lésé, plusieurs autres organes, tels que la rate, sont gravement touchés.

(1) Widal, Lemierre, Abrami, Kindberg. Ictère grave hémolytique dû au bacille perfringeas. *Soc. Méd. des Hôp, de Paris* 10 nov. 1911, p. 333.

Nous avons insisté en effet sur les modifications de la rate qui est non seulement hypertrophiée mais encore véritablement lésée. Il est assez difficile de dire quel rôle la rate ainsi modifiée remplit dans l'organisme. S'agit-il d'une altération diminuant le fonctionnement de la rate, comme le pensent MM. Rist et Ribadeau-Dumas, ou, au contraire, d'un processus d'hypertrophie qui aurait pour résultat de l'exagérer.

CONCLUSIONS

1° Au cours des cirrhoses du foie, on observe à certaines périodes une exagération manifeste de l'ictère.

Il s'agit d'un ictère pléiochromique, lié à une surproduction de bilirubine, comme le pigment biliaire dérive du plasma sanguin. Le pléiochromie biliaire est due à un accroissement de la destruction des hématies et de l'hémoglobine. L'examen du sang révèle en effet une diminution du nombre des érythrocytes et un abaissement du chiffre de l'hémoglobine. Mais parfois à l'anémie se surajoutent des altérations globulaires (fragilité) et sériques (hémolysines). C'est ce syndrome essentiellement caractérisé par la fragilité globulaire qu'on appelle, par convention, hémolytique ; associé à l'ictère il constitue l'ictère hémolytique acquis des auteurs.

2° Le syndrome hémolytique ou ictère hémolytique s'observe dans toutes les variétés des cirrhoses.

Dans la cirrhose bronzée il possède quelques caractères particuliers sur lesquels nous n'avons pas insisté.

Les anomalies sanguines se montrent surtout au cours des cirrhoses hypertrophiques, qu'elles soient biliaires ou biveineuses.

La cause de la cirrhose ne paraît pas intervenir dans la genèse du syndrome hémolytique.

3° Il revêt divers types : tantôt il est bénin, se traduisant par une anémie et une fragilité globulaire légères ; tantôt il est grave : l'anémie et la fragilité globulaires sont très marquées ; dans le cas extrême, le sérum acquiert des propriétés lytiques.

En même temps que l'altération sanguine et l'ictère on observe alors souvent des hémorragies. Le tableau clinique est celui de l'ictère grave.

4° Parmi les symptômes, les uns, comme l'ictère pléiochromique et la sidérose, dépendent de la destruction sanguine, mais leur modalité et leur intensité sont plus ou moins modifiées par les lésions viscérales antérieures ; les autres : hypoglobulie, diminution de l'hémoglobine traduisent l'hémolyse ; les derniers, qui caractérisent le syndrome dit hémolytique, sont des anomalies surajoutées dont l'absence n'empêcherait en rien de comprendre l'ictère et l'anémie.

5° Ces symptomes : fragilité globulaire, nombreuses hématies granuleuses, parfois présence d'hémolysines, permettent de rapprocher les ictères hémolytiques acquis des intoxications hémolysantes à ac-

tion dite indirecte. Ils relèvent d'un processus toxique indépendant de la cirrhose.

6° Le syndrome hémolytique apparaît en effet comme un accident fortuit. Il est le plus souvent terminal.

7° Il est la conséquence d'une septicémie surajoutée. Il rentre dans la catégorie des ictères hémolytiques infectieux du Professeur Widal.

8° Il est favorisé par l'état précaire des organes et en particulier par la splénopathie.

Vu : Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu : Le Président,
ROGER.

Vu : Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Authen. — Die Wikung der Leberzelle auf das Hemoglobin. In Diss. Dorpat. 1889.

Brault et Garban. — Les troubles de la fonction biliaire dans la cirrhose alcoolique. *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 30 janv. 1914, p. 161-175.

Brulé. — Les ictères hémolytiques acquis. *Th. Paris*, 1909.

P. Carrié. — L'urobiline. *Thèse Paris*, 1914.

J. Castaigne. — Les ictères hémolytiques avec sidérose du foie. *Bul. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 15 nov. 1907, p. 1211.

Castaigne et Chiray. — Manuel des maladies du foie. Masson 1910.

Chalier. — Les ictères hémolytiques. *Th. Lyon*, 1909 et Titres et Travaux. *Lyon*, 1913 (bibliographie des travaux personnels).

Chauffard et Fiessinger. — Recherches expérimentales sur les rapports de l'hémolyse et dss hématies granuleuses. *Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 29 nov. 1907, p. 1367-1371.

Paul Chevallier. — La rate organe de l'assimilation du fer. *Th. Paris*, 1913.

L'élimination intestinale du fer. *Arch. de méd. exp. et d'an. path.* 1914.

Fiessinger et Lyon Caen. — Du rôle de la cellule hépatique dans la détermination des ictères expérimentaux. *J. de Physiol. et de Path. gén. XII*, 1910, p. 598.

Fiessinger. — Les ictères toxiques. Paris 1913 (avec bibliographie des travaux personnels).

Gilbert et Chabrol. — L'hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylène-diamine. *Société de biologie*, 18 mars 1912, p. 416-418.

Gilbert, Chabrol et Bénard. — Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine. *Presse médicale*, 7 fév. 1912.

Gouget. — Cirrhose bronzée. *Leçons de clinique médicale* Masson 1910 1911.

Laurent. — Processus d'hémolyse et cirrhoses pigmentaires. *Thèse Paris 1914.*

Parisot. — Sur le mécanisme de l'action hémolytique de la toluylène-diamine. *Soc. de biologie*, p. 187-189. 23 janvier 1912.

Le Play. — Cirrhose hypertrophique alcoolique avec ictère hémolytique et hémorragies intestinales. *Bull. de la Soc, anat.* 29 octobre 1909.

E. May. — Etude sur les résistances globulaires. *Thèse Paris 1914.*

Ribadeau Dumas. — Ictère et splénomégalie. *Thèse Paris 1904.*

Rist et Ribadeau-Dumas. — La splénomégalie liée à l'ictère et l'immunité acquise contre l'intoxication biliaire. *Tribune médicale 1905*, p. 721-724.

P. Robin et Fiessinger. — Ictère hémolytique acquis avec fragilité globulaire au cours d'une cirrhose alccolique. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris.* 12 mai 1911, p. 632.

Stadelmann. — Der Ikterus und seine verschiedenen Formen. *Stuttgardt* 1891.

Trémolières et Cain. — Ictère hémolytique au cours d'une cirrhose tuberculeuse terminée par septicémie colibacillaire. *Bul. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 24 janv. 1913, p. 224-226.

Rogue et Chalier. — Ictère hémolytique acquis au cours de cirrhoses du foie. *Revue de médecine*, 1911. *Livre jubilaire du prof. Lépine.*

J. Troisier. — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. *Th. Paris*, 1910.

Vast. — Action de la toluylene-diamine sur les globules rouges. *Th. Paris*, 1899.

Widal, Abrami et Brulé. — Pluralité d'origine des ictères hémolytiques. *Bul. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 29 nov. 1907, p. 1354 1367.

Rétrocession des symptômes cliniques et des troubles hématiques au cours des ictères hémolytiques acquis. *Bul. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 9 juillet 1909, p. 73-85.

Le rôle de la rate dans l'ictère par la toluylène-diamine. *Soc. de biologie*, 11 mai 1912, p. 732-734.